

BERILIO Y COMPUESTOS DE BERILIO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE BERILIO Y COMPUESTOS DE BERILIO

DLEP 146

2023

VLA-ED®: 0,0002 mg/m³

VLA-EC®: -

Notación: C1B, sen

CAS del Berilio: 7440-41-7

Nº CE del Berilio: 231-150-7

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El berilio tiene un color gris parecido al acero, es brillante, duro y quebradizo. Es más ligero que el aluminio y más duro que el acero. El berilio tiene una fuerte tendencia a la formación de enlaces covalentes (por ejemplo, puede formar compuestos organometálicos).

Como muchos otros metales, el berilio es también un metal no magnético y resistente a ataques con ácido nítrico. Es altamente permeable a los rayos X y libera partículas cuando es bombardeado con rayos alfa.

En condiciones normales de presión y temperatura el berilio resiste la oxidación del aire, aunque la propiedad de rayar al cristal se debe probablemente a la formación de una delgada capa de óxido.

USOS MÁS FRECUENTES

Debido a su alta reactividad, no se presenta como berilio libre, sino solo en combinación con otros elementos en minerales, especialmente silicatos o silicatos de aluminio (aluminosilicatos). El

berilio se encuentra en más de 40 minerales diferentes. Estos minerales que contienen berilio se procesan a berilio metálico, aleaciones de berilio y óxido de berilio. Las formas preciosas del berilio (silicato de aluminio y berilio) son aguamarina y esmeralda.

Actualmente, la mayoría del metal se obtiene mediante reducción de cloruro de berilio por electrólisis. Otra forma de producción de berilio es el reciclaje.

Se emplea principalmente como endurecedor en aleaciones, especialmente de cobre, aunque se puede alea con una gran cantidad de metales.

Debido a su rigidez, ligereza y estabilidad dimensional en un amplio rango de temperatura, el berilio metal se utiliza para los componentes estructurales ligeros en las industrias de defensa y aeroespacial en aviones de alta velocidad, misiles guiados, vehículos espaciales y satélites, además de para instrumentación óptica, instrumentos de precisión, sistemas de navegación, pantallas térmicas, así como en la perforación/exploración de petróleo y gas, reflectores de neutrones de reactores nucleares, contenedores de combustible, etc.

El óxido de berilio es el compuesto de berilio producido más importante. Se utiliza en equipos diseñados para funcionar a alta temperatura, en cerámica de alta tecnología, como material aislante, disipadores de calor electrónicos, aislantes eléctricos, componentes de hornos de microondas, giroscopios, blindaje de vehículos militares, crisoles especiales, combustibles de reactores nucleares, tubos de termopar, componentes estructurales de láser, sustratos para circuitos eléctricos de alta densidad, sistemas de encendido de automóviles, bujías de encendido de aviones, como aditivo para vidrio, cerámica y plásticos, y en sistemas de contramedidas electrónicas de radar. También se utiliza en

la producción de otros compuestos de berilio y como catalizador de reacciones orgánicas. El nitrato de berilio se utiliza como reactivo químico para endurecer mantos incandescentes en lámparas de gas y acetileno.

En el diagnóstico con rayos X se usan láminas delgadas de berilio para filtrar la radiación visible. También se usa en litografía para reproducir circuitos integrados. En el campo de la energía nuclear se usa como moderador de neutrones; y debido a su rigidez, ligereza y estabilidad dimensional se emplea el berilio en la construcción de dispositivos como giroscopios, equipo informático, muelles de relojería e instrumental. En general, las aleaciones de berilio-cobre están siendo ampliamente aplicadas para suministrar un conjunto de propiedades físicas inigualables para componentes eléctricos y electrónicos, como son: alta resistencia, alta conductividad y alta resistencia a la pérdida de fluencia a altas temperaturas. Este hecho, provoca un aumento de la demanda de berilio en tecnologías "verdes", como en la generación de energía eléctrica y los vehículos eléctricos e híbridos.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

Datos en humanos

El berilio inhalado se deposita en el tejido pulmonar, particularmente en los ganglios linfáticos pulmonares. La fracción absorbida de berilio, que depende del tamaño de partícula y de la solubi-

lidad de los compuestos respectivos, se distribuye desde los pulmones hasta el esqueleto, que es el sitio final de almacenamiento de berilio. Al igual que el berilio inhalado, también las sales de berilio administradas por vía oral o parenteral se acumulan principalmente en el sistema esquelético, pero también se encontró berilio en el estómago, los intestinos, el hígado, los riñones, el bazo, los ganglios linfáticos mesentéricos y otros tejidos blandos (WHO 2001). Existe evidencia de que el berilio se transfiere a través de la placenta y se excreta a través de la leche materna en los seres humanos (Krachler *et al.*, 1999). También se ha demostrado el transporte de berilio a través de la placenta en ratas y ratones tratados con inyección intravenosa (WHO 2001).

Menos del 1% del berilio administrado por vía oral se absorbe a través del tracto gastrointestinal, probablemente debido a la precipitación como fosfato insoluble en el intestino delgado, por lo que ya no está disponible para la absorción. La absorción de berilio a través de la piel intacta es insignificante (WHO 2001).

El berilio absorbido se excreta principalmente en la orina, mientras que el berilio no absorbido se elimina principalmente por vía fecal. El berilio y sus compuestos no se metabolizan (WHO, 2001).

Datos en animales

Los estudios en animales muestran que la transferencia de berilio de los pulmones a la sangre tiene lugar en dos fases. En la primera hay una rápida eliminación del berilio a través de la depuración

mucociliar en la primera o dos primeras semanas, que va seguida por una fase más lenta en la que los macrófagos alveolares absorben el berilio y lo transportan a los ganglios linfáticos traqueo-bronquiales. En ratas, la vida media de berilio en los bronquios es de uno a 60 días (fase rápida) y de 0,6 a 2,3 años (fase lenta) (DFG, 2005).

En diferentes estudios en animales, tras la inhalación de sulfato, fluoruro o cloruro de berilio, las mayores cantidades de berilio se depositaron en los pulmones y los ganglios linfáticos hiliares, seguidos de los huesos, el hígado y los riñones, con un tiempo de retención particularmente prolongado en los huesos (DFG, 2005).

Tras la administración intravenosa de berilio radiactivo a conejos, el 28,8 % de la cantidad inicial se excretó en la orina en las primeras 24 horas. Después de esta primera fase de eliminación rápida, la cantidad excretada diariamente con la orina en la segunda fase fue entre 0,5 % y 1,85 % y con las heces 0,2 % a 0,5 % (DFG, 2005).

Por lo general, el berilio y sus compuestos inorgánicos no se metabolizan. Solo las sales de berilio solubles se convierten parcialmente en los pulmones en formas menos solubles (ATSDR, 2002).

Toxicidad aguda

La exposición por inhalación única a altas concentraciones de berilio (> 100 µg/m³) puede causar enfermedad aguda por berilio (ABD) en humanos. Los

signos y síntomas de ABD varían desde una leve inflamación del tracto respiratorio superior hasta traqueobronquitis y neumonitis grave. Es probable que la ABD se deba a una toxicidad directa, a diferencia del mecanismo inmunológico de la enfermedad crónica por berilio (CBD) (ATSDR, 2002; DFG, 2005; US EPA, 2008).

Toxicidad crónica

Estudios en humanos

La exposición por inhalación repetida a bajas concentraciones de berilio o compuestos de berilio puede causar la enfermedad crónica por berilio (CBD) en humanos. La CBD es una reacción inmunológica de tipo retardado mediada por células y generalmente se observa después de un largo período de latencia. La CBD es un trastorno pulmonar granulomatoso que actualmente se diagnostica por la aparición de granulomas no caseificantes y una prueba de proliferación de linfocitos de berilio positiva (BeLPT). Estudios recientes han demostrado que las personas con evidencia de sensibilización inmunológica al berilio (BeS) se consideran en riesgo de desarrollar CBD subclínico y clínico. La susceptibilidad a BeS y CBD no se distribuye uniformemente en la población, ya que los polimorfismos en el antígeno de los linfocitos humanos (HLA) pueden contribuir al riesgo (Balmes *et al.*, 2014). La susceptibilidad a BeS se asoció con el alelo HLA-DRB1-E69 de clase II del antígeno linfocitario humano (HLA) e independientemente, la progresión a CBD se asoció con los alelos HLA-

DQB1-G86 y HLA-DRB1-S11 (Rossman *et al.*, 2002). Esto está respaldado por un estudio reciente de casos y controles con trabajadores de producción de armas nucleares expuestos al berilio que mostró que un ácido glutámico en la posición 69 del gen HLA-DPB1 (HLA-DRB1-E69) aumentaba el riesgo de BeS y CBD (Van Dyke *et al.*, 2011).

La BeS precede a la enfermedad crónica por berilio (CBD), pero no se comprende completamente la progresión de la sensibilización a la enfermedad. La sensibilización al berilio podría considerarse un biomarcador de CBD. La opinión predominante es que la mayoría de las personas primero deben sensibilizarse antes de que el berilio en los pulmones pueda causar el daño pulmonar, CBD, según los estudios que muestran que casi todas las personas con CBD con BeLPT positivo también están sensibilizadas. No está claro si la CBD está relacionada solo con exposiciones pulmonares directas al berilio, o si la sensibilización o el resultado de la enfermedad, o ambas, también están relacionadas con la exposición dérmica o con las cargas sistémicas de berilio (McCleskey *et al.*, 2009).

La progresión del tiempo de espera de BeS a CBD parece variar mucho entre los diferentes estudios (Seidler *et al.*, 2012; Balmes *et al.*, 2014). En cierta medida, esto está relacionado con el diseño de los estudios y la probabilidad variable de captar ciertos grupos de pacientes. Esta relación se analizó en un estudio clínico longitudinal en 55 trabajadores con BeS sin CBD, donde los trabajadores con BeS fueron diagnosticados me-

diante vigilancia médica en el lugar de trabajo con evaluaciones a intervalos de 2 años. La CBD se desarrolló en un 31% en 3,8 años (rango: 1-9.5 años). El 69% restante estaba sin CBD después de un tiempo de seguimiento promedio de 4,8 años (rango: 1,7-11,6 años). El tiempo desde la primera exposición hasta el desarrollo de la CBD osciló entre 3,5 y 44,5 años (Newman *et al.*, 2005).

Kelleher *et al.*, (2001) realizaron un estudio de casos y controles en una planta utilizando berilio metálico, óxido y aleaciones, que se procesaron mediante mecanizado mecánico, pulido y grabado ácido. Las horas de trabajo fueron de 40 a 55 horas semanales. Inicialmente, en 1995 se realizó un cribado de BeS y se repitió cada dos años. En la vigilancia de 1995-1997, se identificaron 7 casos de BeS y 13 casos de CBD; la duración de la exposición para los casos de CBD fue de 0,2 a 25 años. La duración de la exposición para los casos de BeS fue de 0,21 a 21 años. No se observó sensibilización en los trabajadores que tenían una exposición media ponderada de por vida (LTW) (calculada como la exposición en puesto de trabajo x años en el puesto de trabajo y dividida por el total de años de empleo) de $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de berilio (NOAEC). Se observó un solo caso de BeS con una exposición ponderada de por vida de $0,035 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y los 6/7 casos tuvieron una exposición de $0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y niveles superiores.

En el rango de exposición LTW (mediana) de $0,02-0,10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, se observaron tres casos con CBD, que tuvieron una exposición LTW (mediana) de $0,024,$

$0,038$ y $0,08 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente. Solo hubo un caso con BeS en el intervalo con un LTW (mediana) de $0,035 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cuatro casos con BeS en el intervalo de concentración de $0,024$ a $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Como había más casos de CBD que casos de BeS, esto podría indicar que la mayoría de las personas sensibilizadas con BeS han pasado a CBD y la BeS es un requisito previo para la CBD. Sin embargo, dentro de este estudio, es posible que se haya subestimado la exposición pasada.

Madl *et al.*, (2007) realizaron una nueva investigación en la misma planta estudiada por Kelleher *et al.*, (2001). El estudio recopiló todos los casos de BeS y CBD. La evaluación de la exposición detallada permite una evaluación de la exposición de cada caso. Se establecieron evaluaciones de exposición nuevas y completas, que comprenden datos actuales e históricos del período de 1980 a 2005 con 3.831 muestras personales y 616 muestras de área de polvo de berilio "total". Se calcularon la media, la mediana y el percentil 95 para las concentraciones medias ponderadas en el tiempo (TWA) de berilio. La evaluación de la exposición comprendía valores LTW (promedio) basados en exposiciones TWA para todos los años trabajados en cada puesto de trabajo y ponderados de acuerdo con el historial laboral antes de la verificación de BeS o el diagnóstico de CBD; los trabajadores fueron examinados cada dos años para determinar si eran BeS y si eran positivos se evaluaron para CBD. La CBD se dividió en CBD subclínica (sCBD), cuando una persona no tenía síntomas físicos,

y CBD clínico, donde se presentaron cambios en la función pulmonar o en las pruebas de rayos X. Hubo 9 casos de BeS solo, 16 casos de sCBD y 2 casos de CBD. Los autores indicaron que la mayoría de los casos de CBD fueron leves. Sin embargo, como tanto la sCBD como la CBD son reacciones adversas, se combinan en un grupo de CBD con 18 casos y se analizan el tiempo para solo BeS o CBD y para exposiciones a LTW en los diferentes grupos de tiempo.

Se obtuvieron resultados que muestran que hubo más casos de CBD que de BeS solo, como se observó en el estudio de Kelleher *et al.*, (2001). La BeS sola (sin otras manifestaciones) apareció más rápido, 2/3 dentro de los primeros 5 años de exposición, mientras que el CBD apareció entre el 11% de los casos en este período y el 89% después de 5 años de exposición. Por lo tanto, la aparición de BeS solo y CBD fue claramente dependiente del tiempo, mostrando aumentos pronunciados de CBD después de 15 años de exposición. Las concentraciones más bajas que causaron BeS y CBD fueron alrededor de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, que está poco influenciado por la duración del período de exposición. Para la evaluación de riesgos, se observa que los casos ocurrieron a concentraciones de alrededor de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, independientemente de la duración del período de exposición, que podría considerarse como LOAEC.

Los autores también concluyeron que mantener las concentraciones de berilio por debajo de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ el 95 por ciento del tiempo puede prevenir la BeS y la

CBD (Madl *et al.*, 2007). SCOEL consideró que esta observación proporciona una base para establecer un valor STEL.

En una revisión reciente, se ha propuesto un papel especial de la exposición de la piel en el desarrollo de la CBD, ya que se han producido casos de CBD a pesar de las grandes reducciones en las exposiciones respiratorias por debajo de los estándares regulatorios (Redlich & Herrick, 2008). Estudios limitados sugieren que las partículas de berilio pueden penetrar en la piel humana. En conjunto, los datos disponibles apoyan la hipótesis de que, además de la exposición respiratoria, la exposición de la piel a partículas de berilio puede inducir sensibilización, que puede progresar a CBD después de la exposición por inhalación (Redlich y Herrick 2008).

En un estudio en una planta de fabricación de cerámica de óxido de berilio, la prevalencia de sensibilización de los trabajadores de la producción empleada en el período 2000-2004 fue del 1% y la de los trabajadores empleados en el período 1993-1998 fue del 8,7%. Los niveles de berilio en el aire para los trabajadores fueron similares para los dos períodos, pero las medidas preventivas para el período 2000-2004 fueron más completas y se redujo la sensibilización al berilio. El programa incorporó intervenciones novedosas para minimizar la migración de partículas de berilio y las exposiciones tanto respiratorias como dérmicas. La concentración de berilio en el aire fue de $0,21$ a $0,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (media geométrica) medida como "masa total" (Cummings *et al.*, 2007).

En el estudio de Bailey *et al.*, (2010) también se demostró que un programa de medidas preventivas mejoradas tenía un impacto en la reducción de la sensibilización en los trabajadores expuestos al berilio, aunque la sensibilización no se había eliminado por completo. En este estudio, no se proporcionaron datos sobre la concentración de berilio en el aire en el lugar de trabajo.

La enfermedad crónica por berilio también puede desencadenarse por compuestos de berilio insolubles. Se caracteriza por la formación de granulomas no caseificantes y se acompaña de restricciones funcionales de los pulmones, como reducción de la capacidad vital y total y disminución de la capacidad de difusión. Como consecuencia de estas restricciones, la exposición repetida al berilio por inhalación también puede provocar efectos sistémicos secundarios. Se observaron efectos cardiovasculares, renales, hepáticos y hematológicos y pérdida de peso (DFG, 2005). Se identificaron dos casos de miocarditis granulomatosa en el Departamento de Medicina Forense de Estocolmo. El primer caso fue un hombre de 30 años expuesto a berilio durante unos 10 años y el segundo caso fue un hombre de 40 años expuesto a berilio durante más de 10 años (WHO 1990).

Irritación y corrosividad

El contacto con compuestos solubles de berilio causa conjuntivitis en humanos. El berilio metálico no es irritante para la piel o los ojos en conejos (SCOEL, 2005).

Sensibilización

El berilio y los compuestos de berilio pueden causar dermatitis de contacto alérgica o una reacción cutánea granulomatosa en humanos. Además, el berilio induce la sensibilización respiratoria. Las personas sensibilizadas al berilio (BeS) pueden identificarse mediante la prueba de proliferación de linfocitos de berilio (BeLPT). En el BeLPT, los linfocitos de la sangre o del líquido de lavado broncoalveolar se cultivan y estimulan con un sulfato de berilio y se evalúa el índice de estimulación para determinar si excede el rango normal. Como la prueba tiene una considerable variabilidad inherente e interlaboratorios, generalmente una prueba se repite para confirmar un resultado inicial. Los estudios transversales en las industrias del berilio de EE. UU. encontraron que la prevalencia de BeS fue del 0,9 al 14,6%, asociada con el berilio total y respirable (Balmes *et al.*, 2014).

Genotoxicidad

Cortadores de piedras preciosas que estuvieron expuestos hasta 20 µg/m³ de berilio durante más de 4 horas por semana (no se dan más detalles sobre la duración de la exposición) no mostraron inducción de intercambio de cromátidas hermanas o micronúcleos en linfocitos en comparación con personas expuestas durante 4 horas o menos por semana (Wegner *et al.*, 2000).

Carcinogenicidad

En varios estudios se demostró un aumento de la mortalidad por cáncer de

pulmón, asociado con la exposición al berilio. Se considera que estos estudios proporcionan evidencia de la carcinogenicidad del berilio en humanos. La muerte por cáncer de pulmón se correlacionó con el aumento del tiempo desde el inicio del empleo y la enfermedad por berilio anterior, pero no con la duración del empleo. Se demostró que la exposición a altas concentraciones de berilio ($> 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$), que se considera un desencadenante de la enfermedad aguda de berilio (ABD), se asocia con un riesgo significativamente mayor de cáncer de pulmón (SCOEL, 2017).

Los análisis de regresión realizados del riesgo de cáncer y la exposición al berilio mostraron el aumento del riesgo de cáncer de pulmón con una mortalidad estandarizada (SMR=1,17; IC del 95%: 1,08-1,28) a concentraciones de exposición superiores a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, tanto para la exposición media ponderada en el tiempo como para la máxima (Schubauer-Berigan *et al.*, 2011). No se indica si se midió el polvo inhalable o respirable.

Sin embargo, recientemente ha habido cierta controversia sobre la interpretación de las evaluaciones epidemiológicas de la carcinogenicidad del berilio (SCOEL, 2017). Algunos de los comentarios críticos sobre los estudios epidemiológicos se refieren a la consideración inadecuada de factores de confusión como el tabaquismo, la edad de los controles y los expuestos, y la exposición a otros agentes químicos. Además, según algunos autores, la falta de relación con la duración del em-

pleo o la exposición acumulada indica que no existe una asociación clara entre la exposición ocupacional al berilio y el riesgo de cáncer.

Sin embargo, dado que el OEL recomendado por SCOEL (2017) de $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ no se basa en la carcinogenicidad y es considerablemente más bajo en comparación con las estimaciones de exposición que conducen al cáncer de pulmón en humanos, SCOEL considera que ese valor protegería frente al cáncer.

RECOMENDACIÓN

En varios estudios retrospectivos de trabajadores expuestos a berilio se encontró una mayor mortalidad por cáncer de pulmón (DFG, 2005). Una evaluación adicional del Registro de casos en EE. UU. también aportó una mortalidad estandarizada, SMR, aumentada para el cáncer de pulmón. No se determinó una relación entre la duración del empleo y la mortalidad por cáncer de pulmón. Sin embargo, la muerte por cáncer de pulmón se correlacionó con un período de tiempo cada vez mayor desde el comienzo del empleo y la enfermedad aguda por berilio anterior (DFG, 2005).

Se encontró una evidencia similar en estudios en los que la muerte por cáncer de pulmón ocurrió con una frecuencia desproporcionada en trabajadores que habían padecido previamente la enfermedad aguda por berilio (Infante *et al.*, 1980, Steenland y Ward 1991, Ward *et al.*, 1992). Sin embargo, los datos en su conjunto indican que los efectos carcinogénicos descritos se produjeron princi-

palmente en concentraciones elevadas. Ni el mecanismo de acción ni un NOEL para los efectos cancerígenos pueden determinarse a partir de los estudios disponibles hasta la fecha (DFG, 2005).

El berilio y los compuestos de berilio son capaces de provocar una dermatitis alérgica de contacto o una reacción cutánea granulomatosa de origen inmunológico. Los resultados de una serie de experimentos con animales indican un efecto sensibilizante del berilio y los compuestos de berilio en la piel.

En los pulmones, el berilio y los compuestos de berilio son capaces de producir una enfermedad granulomatosa. A diferencia de la mayoría de las otras reacciones alérgicas conocidas en las vías respiratorias, esta se basa muy probablemente en una reacción inmunológica mediada por células de tipo retardado y generalmente se observa, después de un largo período de latencia, solo en algunos de los trabajadores

expuestos. Además, incluso un período de exposición previa de hace décadas puede ser la causa de esta enfermedad. En la mayoría de los casos, se puede establecer con certeza un origen inmunológico debido a resultados positivos en la prueba de transformación de linfocitos. Sin embargo, no hay datos definitivos disponibles para poder derivar un valor umbral por debajo del cual no se espera que ocurra la sensibilización y la subsiguiente enfermedad.

SCOEL, 2017, considera que en base a los datos disponibles se puede recomendar un valor límite de exposición profesional de 0,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para el berilio y sus compuestos, como protector frente a la sensibilización y la beriliosis y, suponen que pueda proteger frente a los efectos cancerígenos. El VLA-ED[®] de 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ es el establecido en el Real Decreto 395/2022.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002). Toxicological profile for beryllium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp4.pdf>.

Bailey RL, Thomas CA, Deubner DC, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2010). Evaluation of a preventive program to

reduce sensitization at a beryllium metal, oxide, and alloy production plant. Am Col Occup Environ Med.

Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, Muller-Quernheim J, Ostiguy G, Pepper LD, Saltini C, Schuler CR, Takaro TK, Wambach PF, ATS Ad Hoc Committee on Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease (2014). An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium

disease. *Am J Respir Crit Care Med* 190(10): e34-59.

Cummings KJ, Deubner DC, Day GA, Hennenberg PK, Kitt MM, Kent MS, Kreiss K, Schuler CR (2007). Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitization among new workers. *Occup Environ Med* 64:134-140.

DFG, Beryllium and its inorganic compounds. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 2005.

Infante PF, Wagoner JK, Sprince NL (1980) Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environ Res* 21: 35-43.

Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM, Maier LA, Ruttenber AJ, Young DA, Newman LS (2001). Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med* 43: 238-249.

Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D (1999a). Concentrations of trace elements in arterial and venous umbilical cord sera. *Trace Elem Electrolytes* 16(1):46-52.

Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D (1999b). Trace element transfer from the mother to the new born - investigations on triples of colostrum, maternal and umbilical cord sera. *Eur J Clin Nutr* 53: 486-494.

Madl AK, Unice K, Brown J, Kolanz ME, Kent MS (2007). Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease among work-

ers in a beryllium metal machining plant. *J Occup Environ Hyg* 4(6):448-466.

McCleskey TM, Buchner V, Field RW, Scott BL (2009). Recent advances in understanding the biomolecular basis of chronic beryllium disease. A review. *Rev Environ Health* 24: 75-115.

Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA (2005). Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 54-60.

Redlich CA, Herrick CA (2008). Lung/skin connections in occupational lung disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8(2):115-119.

Rossman MD, Stubbs J, Lee CW, Argyris E, Magira E, Monos D (2002). Human leukocyte antigen Class II amino acid epitopes. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 788-792.

Schubauer-Berigan MK, Debbens JA, Couch JR, Petersen MR (2011). Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. *Occup Environ Med* 68:354-360.

SCOEL/REC/175 Beryllium and Inorganic Beryllium Compounds. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2017.

Seidler A, Euler U, Müller-Quernheim J, Gaede KI, Latza U, Groenberg D, Letzel S (2012). Systematic review: progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med (Lond)* 62: 506-513.

Steenland K, Ward E (1991) Cancer incidence among patients with beryllium

disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 83: 1380–1385.

US EPA (Environmental Protection Agency) (2008). Toxicological review of beryllium and compounds. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

Van Dyke MV, Martyny JW, Mroz MM, Silveira LJ, Strand M, Fingerlin TE, Sato H, Newman LS, Maier LA. (2011). Risk of chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 1680–1688.

Wegner R, Heinrich-Ramm R, Nowak

D, Olma K, Poschadel B, Szadkowski D (2000). Lung function, biological monitoring, and biological effect monitoring of gemstone cutters exposed to beryls. *Occup Environ Med* 57: 133–139.

WHO, World Health Organisation (1990). International Programme on Chemical Safety, Beryllium, Environmental Health Criteria 106, WHO, Geneva, Switzerland.

WHO, World Health Organization (2001). Concise International Chemical Assessment Document 32: Beryllium and Beryllium compounds, WHO, Geneva, Switzerland.